

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



DIRECCION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

128

SARCOMA DE EWING:
PRESENTACION DE UN CASO EN
ESCAPULA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. KARLA G. ^{Wade Nope} OCAMPO RICO

ASESOR DE TESIS: DR. MAXIMILIANO DE LEON GONZALEZ



MEXICO, D. F.

1999

285967



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



[Handwritten signature]

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA
DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN PEDIATRIA MEDICA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

DR. JUAN J. ZAMUDIO BUSTOS
JEFE DE LA DIVISION DE PEDIATRIA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO S. S. A.

[Handwritten signature]

~~DR. JUAN JOSE ZAMUDIO BUSTOS~~
JEFE DE LA DIVISION DE PEDIATRIA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

MAXIMILIANO DE LEON GONZALEZ

ASESOR EN SERVICIOS DE URGENCIAS PEDIATRICAS
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
C.A. 2408 D.G.P. 2000046009169

DR. MAXIMILIANO DE LEON GONZALES
JEFE DE SERVICIO DE URGENCIAS PEDIATRICAS
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

[Handwritten signature]

FACULTAD DE MEDICINA
Sec de Ser/s. Escolares
NOV. 17 2000
Unidad de Servicios Escolares
BP de (Posgrado)

DEDICATORIAS:

A mis padres:
Por darme la vida y por lo que ahora soy

A Ericka y Toño:
Simplemente por ser mis hermanos

A Eduardo:
Por tu amor y ayuda incondicional

Al doctor de León:
Por sus enseñanzas y su apoyo en la
Realización de mi tesis

A todos los niños:
Que ayudaron a mi formación como
Pediatra

INDICE

Introducción.....	1
Localización.....	4
Etiología.....	4
Genética.....	5
Biopatología	7
Cuadro clínico	8
Laboratorio.....	9
Radiodiagnóstico	9
Diagnóstico diferencial	11
Tratamiento	13
Tumor primario	14
Quimioterapia.....	15
Cirugía	17
Enfermedad metastática	17
Sarcoma de Ewing extraóseo	21
Presentación de caso clínico.....	23
Discusión.....	26
Bibliografía.....	27

SARCOMA DE EWING

PRESENTACION DE UN CASO EN ESCAPULA

El sarcoma osteogeno es el tumor óseo que aparece con mayor frecuencia en la infancia (38.6%) y la juventud; constituye el 14% de todos los tumores óseos en una revisión del Archivo de la Comisión Holandesa para tumores óseos; en 127 tumores óseos malignos primario infantiles se encontraron (1989):

*54 osteosarcomas

*10 condrosarcomas

*7 fibrosarcomas

*49 sarcomas de Ewing

*3 sarcomas de células reticulares

*3 sarcomas de la sinovia

*1 tumor maligno de células gigantes

El Sarcoma de Ewing es el segundo sarcoma más común en niños, representando aproximadamente el 10% de los tumores óseos primarios. Según bibliografía revisada, un 90% de los tumores de Ewing corresponden a edades inferiores a los 30 años; dos terceras partes de todos los casos aparecen antes de los 20 años con una media de 11 años. Señalando que este tumor

representa el malignoma óseo que aparece con mayor frecuencia en niños menores de 10 años. (1,4,7,16)

Desde 1922 el doctor Ewing describió un tumor del hueso en los niños y adolescentes que él denominó endotelioma difuso; en 1939 Parker y Jackson, clasificaron un tumor similar en los adultos, como reticulosarcoma del hueso, produciéndose cambios de opinión sobre la entidad y relación de estos dos tumores. El propio Ewing señaló en 1929 que el conocimiento del endotelioma del hueso había progresado lentamente debido a a) a la dificultad en establecer su origen, b) el hecho de que muchos otros tumores simulaban su estructura y c) debido a que ciertos tumores metastásicos del hueso presentan un estrecho parecido con los tumores primarios. Willis en 1952 hizo hincapié en estos puntos que el propio Ewing había presentado y expresó la opinión de que no se trataba de una entidad patológica, sino de un síndrome producido por varios tipos diferentes de un tumor metastásico, siendo el más frecuente el neuroblastoma. Ewing dijo que en su opinión había un endotelioma primario del hueso con células claras grandes y una marcada tendencia a la estructura angiomatosa, pero que debido a la incidencia de tumores metastásicos, el diagnóstico no debe ser hecho hasta después de una completa investigación en busca de un tumor primario. (1,26,30)

El hueso puede disponer de células endoteliales a partir de el revestimiento de los vasos sanguíneos y linfáticos, y de los senos endoteliales perivasculares, permitiendo varias subvariedades según Ewing:

- 1) Angioendotelioma,
- 2) Endotelioma múltiple, y
- 3) Endotelioma difuso.

Estos poseen muchas características en común, surgen en la médula del hueso, tienden a ser múltiples, son notablemente osteolíticos, celulares, vasculares y finalmente fatales.

El patólogo americano Ewing, separó este tumor en 1921 como una entidad nosológica a parte del grupo de tumores óseos malignos, atribuyéndolo desde el punto de vista patológico al endotelio vascular. (1,2,5)

La incidencia anual del Sarcoma de Ewing en los Estados Unidos es de 2.4 casos por un millón de niños (1986), siendo significativamente menor en México (1.8 casos). Es raro en niños de raza negra así como en niños asiáticos. Predominando en el sexo masculino 1.35:1.0 en relación al femenino, aunque alguna bibliografía (4), reporta alguna afectación doble en hombres. (10,22)

LOCALIZACIÓN.

Pueden afectarse casi todas las partes del esqueleto. Más de la mitad de estos tumores están localizados en los huesos largos, interesando en más de la mitad de los casos la articulación de la rodilla, presentándose en orden de frecuencia: fémur, pelvis, húmero, costillas, peroné, omóplato, cráneo, columna vertebral, así como en los huesos pequeños del pie y de la mano, afectándose de modo extraordinario estos últimos.

Un estudio realizado en la Clínica Mayo de Rochester en 1981, demostró que en 140 pacientes con Sarcoma de Ewing, el 19% lo presentaba en la pelvis, 13.5% en diafisis de húmero, 8.5 % en peroné, 10% en áreas costales, 6.4% en fémur. 5.7% en costillas, 2.8 % en huesos del pie y mano, 3.4% en escápula, 1.4% en clavícula, mandíbula y cúbito, y 0.7% en huesos del cráneo y cuello.

ETIOLOGÍA

La causa del Sarcoma de Ewing es hasta la fecha desconocida, presentándose en múltiples casos secundariamente en paciente con tratamiento agudo de leucemia linfoblástica, por común histogénesis; así como en pacientes con retinoblastoma (0.8 %). Aún no se encuentra asociación con síndromes congénitos específicos, asociándose con ciertas anomalías del aparato urogenital tales como duplicación del tracto,

LOCALIZACIÓN.

Pueden afectarse casi todas las partes del esqueleto. Más de la mitad de estos tumores están localizados en los huesos largos, interesando en más de la mitad de los casos la articulación de la rodilla, presentándose en orden de frecuencia: fémur, pelvis, húmero, costillas, peroné, omóplato, cráneo, columna vertebral, así como en los huesos pequeños del pie y de la mano, afectándose de modo extraordinario estos últimos.

Un estudio realizado en la Clínica Mayo de Rochester en 1981, demostró que en 140 pacientes con Sarcoma de Ewing, el 19% lo presentaba en la pelvis, 13.5% en diafisis de húmero, 8.5 % en peroné, 10% en áreas costales, 6.4% en fémur, 5.7% en costillas, 2.8 % en huesos del pie y mano, 3.4% en escápula, 1.4% en clavícula, mandíbula y cúbito, y 0.7% en huesos del cráneo y cuello.

ETIOLOGÍA

La causa del Sarcoma de Ewing es hasta la fecha desconocida, presentándose en múltiples casos secundariamente en paciente con tratamiento agudo de leucemia linfoblástica, por común histogénesis; así como en pacientes con retinoblastoma (0.8 %). Aún no se encuentra asociación con síndromes congénitos específicos, asociándose con ciertas anomalías del aparato urogenital tales como duplicación del tracto,

hipospadias y criptorquideas, observándose en estudios realizados principalmente en niños con otro tipo de anomalías. La Asociación Médica de Oncólogos Pediatras de la Universidad de Rochester, demostraron que puede existir cierta predisposición genética al tumor en niños con familiares directos a cáncer, así como presentarse en pacientes bajo tratamiento radioterápico o en algún otro tipo de cáncer. (6,10,26)

GENETICA

El grupo familiar del Sarcoma de Ewing, todavía no es bien estudiado. Aunque se ha demostrado que familiares directos de pacientes con este padecimiento no tiene mayor riesgo de presentarlo. Recientes evidencias sugieren que el Sarcoma de Ewing se puede asociar a una anomalía clonal cromosómica, en células malignas. Se ha llegado a observar traslocación a nivel del brazo largo del cromosoma 11 y 22, específicamente a nivel de (11;22) (q24;q12). Esta anomalía cromosómica se ha encontrado en 98% de los pacientes con Sarcoma de Ewing buscado de manera intencional, y solo en 1.2% adición cromosómica que es mucho más rara. (33-36)

La introducción de técnicas de biología molecular, es un avance significativo en la elucidación de la genética molecular del Sarcoma de Ewing. Los genes flanqueadores 11;22 en traslocación se observan utilizando la reacción transcriptasa-

hipospadias y criptorquideas, observándose en estudios realizados principalmente en niños con otro tipo de anomalías. La Asociación Médica de Oncólogos Pediatras de la Universidad de Rochester, demostraron que puede existir cierta predisposición genética al tumor en niños con familiares directos a cáncer, así como presentarse en pacientes bajo tratamiento radioterápico o en algún otro tipo de cáncer. (6,10,26)

GENETICA

El grupo familiar del Sarcoma de Ewing, todavía no es bien estudiado. Aunque se ha demostrado que familiares directos de pacientes con este padecimiento no tiene mayor riesgo de presentarlo. Recientes evidencias sugieren que el Sarcoma de Ewing se puede asociar a una anomalía clonal cromosómica, en células malignas. Se ha llegado a observar traslocación a nivel del brazo largo del cromosoma 11 y 22, específicamente a nivel de (11;22) (q24;q12). Esta anomalía cromosómica se ha encontrado en 98% de los pacientes con Sarcoma de Ewing buscado de manera intencional, y solo en 1.2% adición cromosómica que es mucho más rara. (33-36)

La introducción de técnicas de biología molecular, es un avance significativo en la elucidación de la genética molecular del Sarcoma de Ewing. Los genes flanqueadores 11;22 en traslocación se observan utilizando la reacción transcriptasa-

polimerasa inversa, con la toma de escaso tejido tumoral se realiza biopsia observándose celularidad bajo microscopia electrónica con el tejido por homogenización utilizando de 0.2 a 0.5 mililitros de tejido fragmentado en 500 mililitros de solución desnaturalizada (4M guanidin tiacinato, 25M citrato de sodio, pH 7.0, y 0.1 MB mercaptoetano) centrifugándose posteriormente. Bajo bloques de parafina se realiza el análisis del antígeno de expresión MIC2 del cual su inmunoreactividad se muestra en el 97.2% de los pacientes, en un gen pseudoautosomal localizado en los cromosomas X y Y del Sarcoma de Ewing, además de poderse encontrar en tumores primitivos neuroectodérmicos. El gen es reconocido por anticuerpos monoclonales HBA-71 en gran número de problemas malignos así como aberraciones cromosómicas específicas. No con esto se quiere demostrar que el antígeno MIC2 es particular del Sarcoma de Ewing, pero puede dar una pauta a su posible diagnóstico. (26)

El Sarcoma de Ewing es un tumor primitivo neuroectodérmico; mostrando en la microscopia electrónica pequeñas células tumorales así como traslocación recíproca, siendo la variedad clásica que se encuentra en el 90% de las pruebas, ya que pueden existir fallas debido a la mala toma del tejido, encontrándose solamente células en mitosis. (23,26)

BIOPATOLOGÍA

El tumor se forma primariamente en la diáfisis, extendiéndose por los conductos de Havers dando lugar a una ruptura en las láminas de la compacta para invadir más adelante a las partes blandas. El tumor corresponde histológicamente a un sarcoma de células redondas o células fusiformes sin tendencia a la diferenciación, deparando grandes dificultades en diagnóstico diferencial por el aspecto casi igual a las metastásis del neuroblastoma. Aunque se puede considerar como norma para su delimitación con respecto a las metastásis del neuroblastoma el que a la edad de ocho años es el límite inferior para el Sarcoma de Ewing. (13,24,26,28)

El examen histológico demuestra áreas de necrosis hemorrágica y calcificación, así como las células tumorales son usualmente acomodadas en placas, el citoplasma ligeramente teñido con bordes celulares indistinguibles, los núcleos son usualmente únicos, de igual tamaño y forma oval. Aproximadamente el 10 % de los Sarcomas de Ewing tiene cierto parecido con la células del neuroblastoma (metastásis con gránulos de glucogéno positivo que son observados en el citoplasma de la célula). Estos son un importante apoyo histológico en el diagnóstico diferencial. El Sarcoma de Ewing (tumor de Ewing, endotelioma del hueso difuso, mieloma

endotelial, sarcoma endotelial) es un tumor altamente anaplásico compuesto de pequeños paquetes uniformes con estroma, así como escasa presencia de linfocitos. (16,19,26)

Se han identificado formas celulares diferentes en las que destacan:

- A) Difusa
- B) Lobular
- C) Afilagranada y/o Trabecular

La forma difusa es representada por la falta de características topográficas y es la más común. La forma de filigrana consiste en separaciones septales fibrovasculares, bicelulares del tejido siendo ésta la más rara. (21)

CUADRO CLINICO

La gran mayoría de los pacientes por tumor de Ewing presentan un inicio silencioso, con dolor posterior de tipo local (96%), edema local (61%) o en el sitio primario del tumor, los cuales son los más comunes. Acompañados de signos sistémicos tales como fiebre (25%), pérdida de peso (25%), la cual nos puede demostrar probables metástasis. Señalando que los síntomas iniciales se presentan en el 50% de los pacientes posterior a seis meses del comienzo de la enfermedad. El curso es rápido la mayoría de las veces son característicos los intervalos libres de

endotelial, sarcoma endotelial) es un tumor altamente anaplásico compuesto de pequeños paquetes uniformes con estroma. así como escasa presencia de linfocitos. (16,19,26)

Se han identificado formas celulares diferentes en las que destacan:

- A) Difusa
- B) Lobular
- C) Afilagranada y/o Trabecular

La forma difusa es representada por la falta de características topográficas y es la más común. La forma de filigrana consiste en separaciones septales fibrovasculares, bicelulares del tejido siendo ésta la más rara. (21)

CUADRO CLINICO

La gran mayoría de los pacientes por tumor de Ewing presentan un inicio silencioso, con dolor posterior de tipo local (96%), edema local (61%) o en el sitio primario del tumor. los cuales son los más comunes. Acompañados de signos sistémicos tales como fiebre (25%), pérdida de peso (25%), la cual nos puede demostrar probables metástasis. Señalando que los síntomas iniciales se presentan en el 50% de los pacientes posterior a seis meses del comienzo de la enfermedad. El curso es rápido la mayoría de las veces son característicos los intervalos libres de

dolor, el grado de hinchazón, y algunas veces fracturas sin causa evidente. (4,9)

Otros datos específicos que se pueden encontrar en esta enfermedad, es el gran ataque al estado general, la anemia clínica persistente e infecciones frecuentes a nivel del tracto respiratoria y gastrointestinal. (3,26,27)

LABORATORIO

La velocidad de sedimentación globular generalmente se encuentra elevada desde el inicio de la enfermedad, acompañada de la presencia de anemia secundaria grave, indicando un pronostico desfavorable y un curso fulminante. La biopsia ayudara al diagnóstico definitivo recomendando se realice en el tumor primario, tratando de movilizar el tejido propio del tumor. Algunos autores sugieren realizar la biopsia posterior a dos sesiones radioterápicas para mayor diferenciación celular. (16-18)

RADIODIAGNÓSTICO

El tumor generalmente se encuentra subperióstico, también en medula ósea con hueso cortical erosionado interpuesto, depositándose capas de hueso neoforado a lo largo de la diáfisis, patognómico de los tumores de Ewing. Radiologicamente podemos observar radiolisis y osteolisis así como espículas "en rayos de sol" (alteración de la cortical en

dolor, el grado de hinchazón, y algunas veces fracturas sin causa evidente. (4,9)

Otros datos específicos que se pueden encontrar en esta enfermedad, es el gran ataque al estado general, la anemia clínica persistente e infecciones frecuentes a nivel del tracto respiratoria y gastrointestinal. (3,26,27)

LABORATORIO

La velocidad de sedimentación globular generalmente se encuentra elevada desde el inicio de la enfermedad, acompañada de la presencia de anemia secundaria grave, indicando un pronostico desfavorable y un curso fulminante. La biopsia ayudara al diagnóstico definitivo recomendando se realice en el tumor primario, tratando de movilizar el tejido propio del tumor. Algunos autores sugieren realizar la biopsia posterior a dos sesiones radioterápicas para mayor diferenciación celular. (16-18)

RADIODIAGNÓSTICO

El tumor generalmente se encuentra subperióstico, también en medula ósea con hueso cortical erosionado interpuesto, depositándose capas de hueso neoformado a lo largo de la diáfisis, patognómico de los tumores de Ewing. Radiologicamente podemos observar radiolisis y osteolisis asi como espículas "en rayos de sol" (alteración de la cortical en .

dolor, el grado de hinchazón, y algunas veces fracturas sin causa evidente. (4,9)

Otros datos específicos que se pueden encontrar en esta enfermedad, es el gran ataque al estado general, la anemia clínica persistente e infecciones frecuentes a nivel del tracto respiratoria y gastrointestinal. (3,26,27)

LABORATORIO

La velocidad de sedimentación globular generalmente se encuentra elevada desde el inicio de la enfermedad, acompañada de la presencia de anemia secundaria grave, indicando un pronóstico desfavorable y un curso fulminante. La biopsia ayudara al diagnóstico definitivo recomendando se realice en el tumor primario, tratando de movilizar el tejido propio del tumor. Algunos autores sugieren realizar la biopsia posterior a dos sesiones radioterápicas para mayor diferenciación celular. (16-18)

RADIODIAGNÓSTICO

El tumor generalmente se encuentra subperióstico, también en medula ósea con hueso cortical erosionado interpuesto, depositándose capas de hueso neoformado a lo largo de la diáfisis, patognómico de los tumores de Ewing. Radiologicamente podemos observar radiolisis y osteolisis así como espículas "en rayos de sol" (alteración de la cortical en

forma de estrias alargadas en aspecto de "comido por polillas").
(26,31)

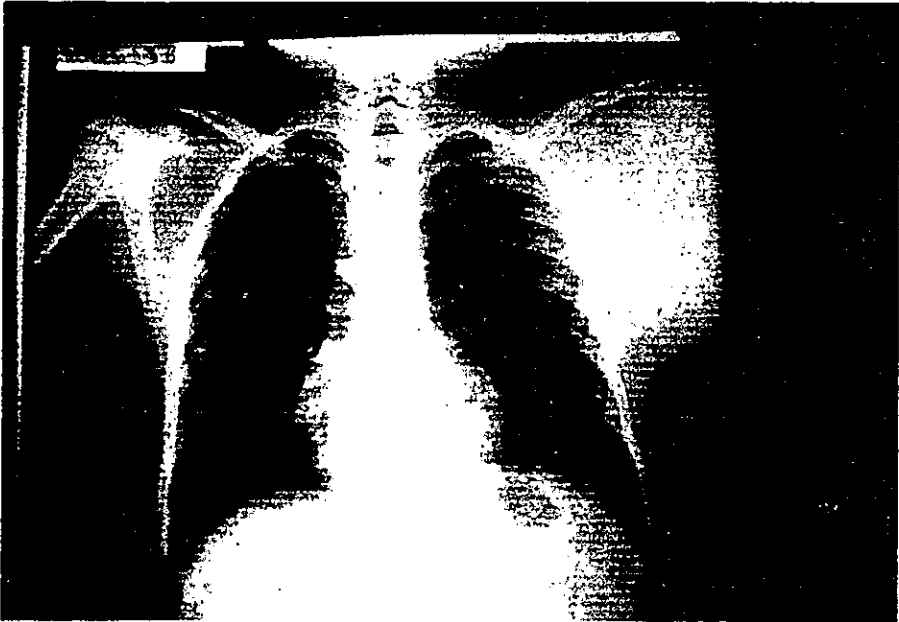
Fuera del hueso aparece una clásica sombra tumoral en las partes blandas, lo que significa la extensión del tumor en el tejido óseo, encontrándose con un tamaño mucho mayor del que sería de esperarse en base a los síntomas radiológicos.

Algunas veces se puede ocasionar reacción blástica así como invasión a otros tejidos poco comunes (2-6).

En casos especiales, en huesos craneales se puede llegar a encontrar erosión importante del hueso temporal y arcos cigomáticos. Además de la realización de radiografías simples del lugar afectado es necesaria, la radiografía de tórax, abdomen, pelvis y huesos largos para búsqueda de posibles metástasis, así como la realización de tomografía axial computarizada y resonancia magnética. Se puede mostrar en una radiografía simple la presencia de lisis con lesión esclerótica. En el Sarcoma de Ewing primario con lesión en cabeza y cuello suelen presentarse zonas de tejido calcificado así como frecuentes fracturas patológicas. Al encontrarse comprometido abdomen encontramos masas de tipo quístico que puede abarcar uno o varios órganos. (8,9,27,28)

La sentigrafía esquelética en la presentación de la enfermedad y durante el seguimiento es comúnmente utilizado



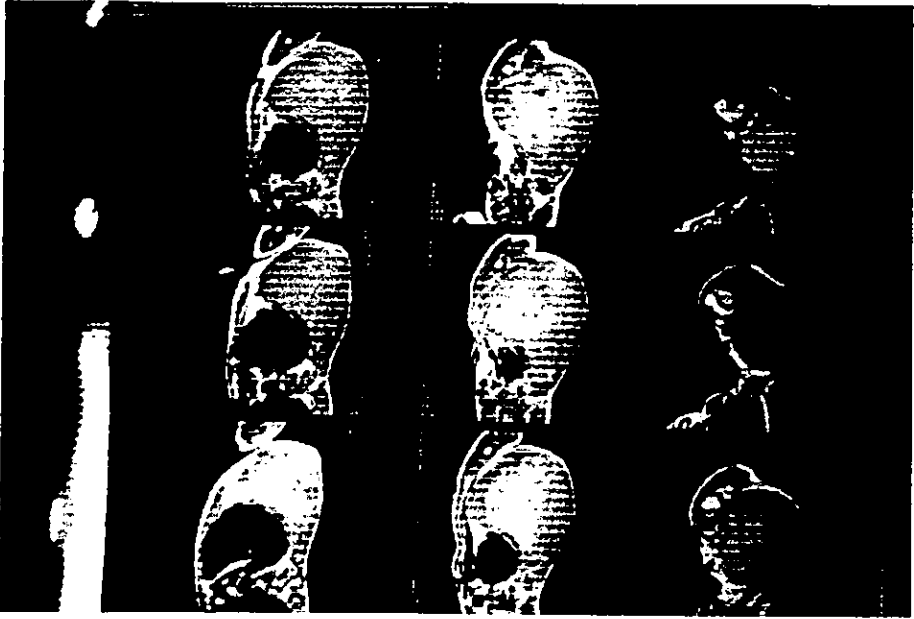






5 2
5 2
5 2
5 2

5 2
5 2
5 2
5 2



para la detección de metástasis en hueso, con una ayuda diagnóstica de un 98%, es poco utilizada en países no industrializados por su alto costo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen infinidad de patologías que pueden presentar un cuadro clínico similar al Sarcoma de Ewing, así como extraordinaria dificultad al realizar el diagnóstico diferencial, comparándose primariamente con la osteomielitis. Un dato importante a favor del Sarcoma de Ewing consiste en el hecho de que en la mayoría de los casos, al inicio de la sintomatología existen alteraciones radiológicamente visibles en el hueso. lo cual resulta excepcional en la osteomielitis, por ello es imprescindible realizar examen radiológico posterior a la aparición de molestias. (21,26)

Existen dificultades tanto desde el punto de vista radiológico como histológico, en el diagnóstico diferencial respecto a las metástasis de un neuroblastoma. Aquí puede ser de utilidad tanto la búsqueda del tumor primario (calcificaciones), como la determinación de ácido vanil-mandélico (VMS) en orina, el cual se encuentra muy elevado en el neuroblastoma y en el tumor de Ewing se puede encontrar normal. También puede causar dificultad en el diagnóstico diferencial entre los demás tumores

para la detección de metástasis en hueso, con una ayuda diagnóstica de un 98%, es poco utilizada en países no industrializados por su alto costo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen infinidad de patologías que pueden presentar un cuadro clínico similar al Sarcoma de Ewing, así como extraordinaria dificultad al realizar el diagnóstico diferencial, comparándose primariamente con la osteomielitis. Un dato importante a favor del Sarcoma de Ewing consiste en el hecho de que en la mayoría de los casos, al inicio de la sintomatología existen alteraciones radiológicamente visibles en el hueso, lo cual resulta excepcional en la osteomielitis, por ello es imprescindible realizar examen radiológico posterior a la aparición de molestias. (21,26)

Existen dificultades tanto desde el punto de vista radiológico como histológico, en el diagnóstico diferencial respecto a las metástasis de un neuroblastoma. Aquí puede ser de utilidad tanto la búsqueda del tumor primario (calcificaciones), como la determinación de ácido vanil-mandélico (VMS) en orina, el cual se encuentra muy elevado en el neuroblastoma y en el tumor de Ewing se puede encontrar normal. También puede causar dificultad en el diagnóstico diferencial entre los demás tumores

óseos; granuloma eosinofílico, osteosarcoma, sarcoma de células reticulares, y rhabdomyosarcoma. (1,9,10,31)

En el diagnóstico debe efectuarse una completa investigación en busca de un tumor primario, en alguna otra localización, en especial un neuroblastoma. Los puntos de diagnóstico diferencial son los siguientes:

1.- El tumor de Ewing empieza como un tumor único en un hueso. La aparición de múltiples huesos afectados se retrasa durante un año aproximadamente. El Neuroblastoma por otra parte, afecta múltiples localizaciones, o si sólo está afectado un hueso, al momento de manifestarse por primera vez, la aparición de un segundo depósito en el primer hueso es muy rápido.

2.- El patrón de las metástasis es muy diferente. En el Neuroblastoma el hígado y los ganglios linfáticos están más afectados. No se presentan metástasis pulmonares parenquimatosas, siendo confundida la afectación intratorácica con los nódulos mediástinicos. (30,31)

Mientras ambos tumores afectan a cualquier niño de grupo cronológico, el neuroblastoma tiende a concentrarse en la primera mitad de la infancia, y el tumor de Ewing en la segunda mitad. Finalmente la excreción de VMS y de catecolaminas está casi siempre elevada en el neuroblastoma, en contraste con su excreción normal en el tumor de Ewing.

El pronóstico del tumor de Ewing es malo; dos de veinticuatro niños con Sarcoma de Ewing sobreviven, inversamente al proceso activo del tumor donde mueren la gran mayoría de los niños, así como las matástasis hematógenas que puedan presentar. La sobrevida oscila entre tres a cinco años posterior al diagnóstico o inicio de sintomatología. Como se mencionó anteriormente es altamente maligno, debido a la precoz metastatización en los pulmones. Dependerá del tamaño del tumor, localización, extensión extraósea y elevación de la deshidrogenasa láctica su pronóstico. (10,13,26,30)

TRATAMIENTO

El tratamiento primario de los pacientes con Sarcoma de Ewing, se debe iniciar con terapia de radiación combinada con un intensivo curso de quimioterapia. En este tratamiento surgen dos problemas difíciles de manejar:

1.- Destrucción de la lesión primaria con preservación de la funcionalidad de la parte afectada.

2.- Mínima destrucción de tejido sano.

La lesión primaria debe controlarse, ya que afortunadamente casi el 10 % de los pacientes quedan libres de tumores metastásicos. (18,25,32)

El pronóstico del tumor de Ewing es malo; dos de veinticuatro niños con Sarcoma de Ewing sobreviven, inversamente al proceso activo del tumor donde mueren la gran mayoría de los niños, así como las matástasis hematógenas que puedan presentar. La sobrevida oscila entre tres a cinco años posterior al diagnóstico o inicio de sintomatología. Como se mencionó anteriormente es altamente maligno, debido a la precoz metastatización en los pulmones. Dependerá del tamaño del tumor, localización, extensión extraósea y elevación de la deshidrogenasa láctica su pronóstico. (10,13,26,30)

TRATAMIENTO

El tratamiento primario de los pacientes con Sarcoma de Ewing, se debe iniciar con terapia de radiación combinada con un intensivo curso de quimioterapia. En este tratamiento surgen dos problemas difíciles de manejar:

1.- Destrucción de la lesión primaria con preservación de la funcionalidad de la parte afectada.

2.- Mínima destrucción de tejido sano.

La lesión primaria debe controlarse, ya que afortunadamente casi el 10 % de los pacientes quedan libres de tumores metastásicos. (18,25,32)

CONTROL DEL TUMOR PRIMARIO.- El control del tumor primario es generalmente tratado con radiaciones. El equipo de megavoltaje permite liberación de aproximadamente 5,500 a 6,000 RADS, a través del hueso, con disminución del edema y alivio de la sintomatología casi inmediato así como mejoría radiográfica. Aproximadamente 1,000 por semana deben ser administrados y se debe reducir la dosis en lesiones que se encuentren en escápula, costillas, espina lumbosacra y pelvis, acomodando la tolerancia en tejidos y órganos. (6,12,21)

La terapia de radiación efectiva dependerá de lo siguiente:

1.- Administración de 4,500 RADS en cuatro y media semanas en toda la afectación del hueso. Esto es un tratamiento de toda la lesión primaria con lesión intramedular para erradicación de la enfermedad. La inducción del tratamiento para las porciones no afectadas del hueso solo llega a dañar una parte mínima del tejido normal adyacente.

2.- La segunda parte del tratamiento consiste en una adicional de 2,000 RADS, en dos a dos semanas y media especificando sólo a la evidencia radiográfica del área afectada. Esto es determinado por la revisión de Rx, tomografía y estudios específicos de tejido blando. Al final se administraran 1,000 RADS como tratamiento conservador. Este plan da un total de 6,500 RADS en seis y media a siete semanas de la lesión obvia, y 4,500

RADS en cuatro y media semanas a solo la extensión intramedular.

3.- En este tratamiento se utiliza cobalto 60.

4.- Se sugiere aplicación de capas de petrolato en la cicatriz de la biopsia y cubrir a la realización de la radioterapia.

5.- En alguna instancia la técnica debe requerir menos dosis o debe dividirse en más días.

6.-La localización portal es esencial para prevención de daño hepático posterior.

7.- Asegurarse una técnica exitosa, debiéndose emplear un artefacto de inmovilización especial.

Algunas veces puede haber lesiones dérmicas crónicas. Tiene grandes resultados el uso temprano de la terapia física con ejercicio activo de la articulación afectada, mejorando en drenaje linfático y previniendo el linfedema distal que es muy frecuente en los pacientes. (11,13,26)

QUIMIOTERAPIA

Los principales agentes quimioterápicos utilizados en el Sarcoma de Ewing son: vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y adriamicina. Estos agentes son administrados en conjunción con la radioterapia, el régimen inicial son la vincristina y la ciclofosfamida, con monitoreo especial a la aplicación de la segunda ya que tiene un efecto tóxico potente en la mucosa

RADS en cuatro y media semanas a solo la extensión intramedular.

3.- En este tratamiento se utiliza cobalto 60.

4.- Se sugiere aplicación de capas de petrolato en la cicatriz de la biopsia y cubrir a la realización de la radioterapia.

5.- En alguna instancia la técnica debe requerir menos dosis o debe dividirse en más días.

6.-La localización portal es esencial para prevención de daño hepático posterior.

7.- Asegurarse una técnica exitosa, debiéndose emplear un artefacto de inmovilización especial.

Algunas veces puede haber lesiones dérmicas crónicas. Tiene grandes resultados el uso temprano de la terapia física con ejercicio activo de la articulación afectada, mejorando en drenaje linfático y previniendo el linfedema distal que es muy frecuente en los pacientes. (11,13,26)

QUIMIOTERAPIA

Los principales agentes quimioterápicos utilizados en el Sarcoma de Ewing son: vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y adriamicina. Estos agentes son administrados en conjunción con la radioterapia, el régimen inicial son la vincristina y la ciclofosfamida, con monitoreo especial a la aplicación de la segunda ya que tiene un efecto tóxico potente en la mucosa

CIRUGÍA

El rol de la cirugía en el tumor de Ewing se debe valorar en el paciente dependiendo de la evolución del mismo. Inicialmente no se recomendaba este tipo de tratamiento por la agresividad de la cirugía. Actualmente varios investigadores sugieren la cirugía radical o amputación, considerándose como alternativa del tratamiento y prolongación de la vida, en adición algunos oncólogos recomiendan el procedimiento quirúrgico junto con la radioterapia. Los tumores primarios considerados para manejo quirúrgico son aquellos en huesos de fácil acceso, por ejemplo en la mano, clavícula, escápula, y sínfisis de pubis. (23,26,30,31)

En pacientes con fracturas patológicas frecuentes se debe considerar desde un inicio la amputación o desarticulación así como en niños con dolor crónico. La intervención quirúrgica reduce el riesgo de recurrencia local, elimina el riesgo de mayor tejido dañado por radioterapia y disminuye el riesgo de neoplasia maligna secundaria.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTASICA

Los pacientes con enfermedad metastásica tienen un pronóstico altamente desfavorable; al igual su manejo es a base de quimioterapia alterna con radioterapia en los sitios de enfermedad residual.

CIRUGÍA

El rol de la cirugía en el tumor de Ewing se debe valorar en el paciente dependiendo de la evolución del mismo. Inicialmente no se recomendaba este tipo de tratamiento por la agresividad de la cirugía. Actualmente varios investigadores sugieren la cirugía radical o amputación, considerándose como alternativa del tratamiento y prolongación de la vida, en adición algunos oncólogos recomiendan el procedimiento quirúrgico junto con la radioterapia. Los tumores primarios considerados para manejo quirúrgico son aquellos en huesos de fácil acceso, por ejemplo en la mano, clavícula, escápula, y sínfisis de pubis. (23,26,30,31)

En pacientes con fracturas patológicas frecuentes se debe considerar desde un inicio la amputación o desarticulación así como en niños con dolor crónico. La intervención quirúrgica reduce el riesgo de recurrencia local, elimina el riesgo de mayor tejido dañado por radioterapia y disminuye el riesgo de neoplasia maligna secundaria.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTASICA

Los pacientes con enfermedad metastásica tienen un pronóstico altamente desfavorable; al igual su manejo es a base de quimioterapia alterna con radioterapia en los sitios de enfermedad residual.

La proporción de pacientes con metastásis es de un 25% en todos los pacientes con Sarcoma de Ewing, los sitios de metastásis más frecuentes son: pulmón 53%, hueso 32%, médula ósea 16%. Las metastásis a otros sitios son raras, los esquemas de tratamiento más utilizados son:

* Vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida.

* Radiación a metastásis.

* Ciclofosfamida más doxorubicina

* Vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida, así como radiación total del cuerpo.

El tratamiento de pacientes con un solo foco o enfermedad metastásicas deben llevar un tratamiento radical en el tumor primario. Pero la segunda o subsecuente lesión debe tratarse de forma más agresiva que si fuera la lesión inicial. El manejo de pacientes con enfermedad metastásica debe conducir a prolongar la supervivencia de los pacientes. Acordando que para las lesiones en otro hueso o en otro tejido se deben utilizar radiaciones mayores de 6,000 RADS o más, por seis semanas. La amplitud del hueso afectado no se incluye en el tratamiento de primera instancia, por ejemplo, una región metastásica en la

porción superior de fémur puede ser tratada por el campo diez centímetros más allá del hueso y el cambio es determinado radiologicamente. (3,15,18,24)

Como se mencionó anteriormente el sitio común más afectado en metastásis es el pulmón, administrando 3,000 RADS en tres semanas, con bloques adicionales de 2,000 RADS, tratando de abarcar nódulos linfáticos. Esto da una dosis de 5,000 RADS en tres semanas en la masa tumoral de mayor importancia, se menciona no tratar de cubrir más del 25% del área del campo pulmonar ya que el tratamiento no será efectivo. Las altas dosis de radiación combinado con quimioterapia pueden provocar neumonitis con sintomatología fatal para el paciente, teniendo en cuenta que el tratamiento de lesiones en otros sitios debe ser planeado, vigilando la tolerancia del tejido normal circunvecino. (18,24)

EFFECTOS ADVERSOS POSTQUIMIOTERAPIA.

Los pacientes con tratamiento a base de quimioterapia pueden presentar varias complicaciones entre las que se encuentran: sepsis (5%), vómito (27%), Cistitis hemorrágica (13%), mucositis por dactinomicina (10%), pérdida de peso (10%), neuropatías periféricas (40%), mielosupresión (37%), fiebre (5%) sobre todo en la presencia de neutropenia severa, requiriendo la administración de antibióticos intravenosos. El uso de

ciclofosfamida, puede producir cistitis hemorrágica aunque también se puede relacionar con la utilización de radioterapia previa, en casos menos frecuentes se pueden presentar reacciones de tipo dérmico así como flebitis y miocarditis (1%). (3,15,18,24,29,35,36)

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia es frecuente, prevaleciendo una morbimortalidad alta en niños, la adriamicina y algunas antraciclicos tienen un rol significativo en la terapia del cáncer por su eficacia en el tratamiento hematológico y en algunos tumores sólidos pero puede producir efectos irreversibles a nivel cardíaco, principalmente en el miocardio, alterando la contractilidad del ventrículo derecho. (1,6,27)

ANORMALIDADES VERTEBRALES POSTERIORES AL TRATAMIENTO.

Las lesiones observadas más comúnmente se observan a nivel de T5-T9, sobre todo en tumores de escápula y húmero, en donde se observan grandes extensiones de radionecrosis, experimentando osteoporosis secundaria sobre todo en adultos. En 1973 se reportó por primera vez el síndrome de González el cual se presenta generalmente en pacientes que recibieron altas dosis de radioterapia, demostrando una disminución en la vascularidad del hueso, con daño osteogénico y necrosis pseudoavascular así como osteopenia, con xifosis dorsal notoria

así como vértebras en forma de cuña, ameritando este tipo de pacientes fisioterapia posterior. (15)

SARCOMA DE EWING EXTRAOSEO

El Sarcoma de Ewing extraesquelético, ocurre con más frecuencia en adultos jóvenes y en menos frecuencia en niños, usualmente se aparecen en tronco, extremidades y retroperitoneo, y menos frecuente en cabeza y cuello.

Un estudio realizado en 1987, en la Universidad de Pennsylvania demostró que el riñón es el órgano más afectado con sintomatología vaga, la cual se manifiesta por distensión y dolor abdominal, así como presencia de masa abdominal palpable de características largas y firme, la cual puede comprometer uno y más cuadrantes del abdomen. En el ultrasonido se muestra una masa sólida a expensas de riñón y en la TAC se muestran bordes irregulares con hipo densidad. (18,22,30)

Con respecto a la incidencia del Sarcoma de Ewing en huesos propios del cráneo y cuello se ha demostrado que el área más afectada es la fosa temporal abarcando generalmente el arco cigomático adyacente al hueso.

Del grupo de pacientes con este tipo de cáncer se a demostrado que en un 4% se pueden encontrar en cabeza y cuello con una sobrevida menor que en el resto del cuerpo. Mostrando

así como vértebras en forma de cuña, ameritando este tipo de pacientes fisioterapia posterior. (15)

SARCOMA DE EWING EXTRAOSEO

El Sarcoma de Ewing extraesquelético, ocurre con más frecuencia en adultos jóvenes y en menos frecuencia en niños, usualmente se aparecen en tronco, extremidades y retroperitoneo, y menos frecuente en cabeza y cuello.

Un estudio realizado en 1987, en la Universidad de Pennsylvania demostró que el riñón es el órgano más afectado con sintomatología vaga, la cual se manifiesta por distensión y dolor abdominal, así como presencia de masa abdominal palpable de características largas y firme, la cual puede comprometer uno y más cuadrantes del abdomen. En el ultrasonido se muestra una masa sólida a expensas de riñón y en la TAC se muestran bordes irregulares con hipo densidad. (18,22,30)

Con respecto a la incidencia del Sarcoma de Ewing en huesos propios del cráneo y cuello se ha demostrado que el área más afectada es la fosa temporal abarcando generalmente el arco cigomático adyacente al hueso.

Del grupo de pacientes con este tipo de cáncer se a demostrado que en un 4% se pueden encontrar en cabeza y cuello con una sobrevida menor que en el resto del cuerpo. Mostrando

importantes zonas de calcificación llegando a confundirse con cisticercos presentando daño neurológico importante. (6,12,21)

Ahora bien, en base al estudio del Sarcoma de Ewing que se ha realizado, y en virtud de la rareza del mismo a nivel escapular, se presenta el siguiente caso clínico que tuvimos la oportunidad de conocer a su ingreso al Hospital Juárez de México.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLINICO

Paciente del sexo masculino, de doce años de edad, originario de Tamacuaro Guerrero, estudiante del quinto año de primaria, católico, proveniente de medio socioeconómico bajo. Padre de 38 años de edad, y madre de 34 años de edad a la fecha de la concepción. Producto de la gesta 2, sin control prenatal, obtenido en su domicilio con la ayuda de empírica, con un peso de tres kilos, se desconoce Apgar y Silverman, desarrollo psicomotriz, aparentemente normal, esquema de vacunación completo (mostró cartilla), última dosis de toxoide tetánico, cuatro meses previos a su ingreso.

Inicia el padecimiento de estudio dos meses antes de su primer ingreso hospitalario, con la presencia de traumatismo directo a nivel de región escapular izquierda al estar practicando deportes, tres días después presenta dolor a la movilización del brazo izquierdo, así como aumento de volumen a nivel de la escápula, utilizando para mejorar el dolor solamente masaje en la región afectada con aparente aumento de tamaño, así como dolor, por lo que a los ocho días posteriores al traumatismo es llevado al hospital cercano a su domicilio en donde se realiza diagnóstico de luxación de escápula izquierda y osteomielitis; interviniéndose

quirúrgicamente, se desconoce el procedimiento practicado, se egresa y reingresa dieciséis días después por iniciar nuevamente con aumento de volumen de la misma región acompañado de dolor y fiebre; la cual al parecer es intermitente, con tratamiento a base de naproxeno así como antipirético no mencionado prescrito por médico tratante, agregándose disminución importante de peso, por lo que es enviado del Hospital de referencia, al Hospital Juárez de México, para su valoración y manejo.

Se recibe paciente con edad menor a la cronológica, con la siguiente somatometría: peso 22.060 kilogramos (por debajo del percentil 5), talla 1.37 (en percentil 5), frecuencia cardiaca 100 x' . frecuencia respiratoria 22x' , TA 110/70, temperatura 35.7 grados. Orientado cooperador en el interrogatorio y a la exploración física, con palidez de tegumentos, hidratado, presencia de masa importante a nivel de escápula del lado izquierdo, de aproximadamente 15x15cm, con cicatriz quirúrgica antigua a nivel del borde espinal de escápula, de consistencia dura con bordes bien delimitados no dolorosa a la palpación, sin compromiso vascular, adherida a planos profundos, no translúcido, sin ganglios palpables a ningún nivel, brazo izquierdo con movilidad limitada para la elevación, extensión completa y abducción a más de 90°, cardiopulmonar normal al igual que abdomen, genitales sin datos patológicos, miembros pélvicos con movilidad normal.

Dentro de los estudios de extensión realizados están: Rx anteroposterior y lateral de escápula izquierda con imágenes osteoblásticas y rarefacción, aspecto macroscópico en "hojas de cebolla" en toda la extensión de la escápula, teleradiografía de tórax sin imágenes compatibles con metástasis, el gamagrama óseo de tres fases en proyecciones dinámicas y estáticas. tardías anteriores. posteriores y laterales reporta es compatible con la presencia de proceso medianamente vascularizado a nivel de articulación de hombro, que involucra escápula izquierda y el tercio proximal del húmero. Estudio el cual no apoyo la presencia de osteosarcoma, por datos de vascularidad baja y cartílagos de crecimiento acordes a la edad del paciente.

Laboratorios básicos significativos; hemoglobina 9.8, hematocrito 31.6, leucocitos 11.000, fosfatasa alcalina 143, VSG 58%, GRUPO Y RH A +.

Se realiza biopsia incisional bajo anestesia general inhalatoria, haciéndose incisión en la parte media de la escápula de aproximadamente 3 cm de diámetro, sobre cicatriz anterior abordándose en planos con incisión a músculo extrayendo material gelatinoso grisáceo, con sagrado profuso. Fué enviado al servicio de patología con reporte de Sarcoma de Ewing, por lo que se solicita interconsulta al servicio de oncología quienes sugieren inicio de quimioterapia junto con radioterapia combinada.

Se decide su envío al Hospital Infantil de México, en donde se encuentra bajo el siguiente tratamiento; pulsos de vincristina con ciclofosfamida y altas dosis de actinomicina D, en combinación con radio terapia semanal actualmente con metastásis a pulmón también bajo tratamiento con radioterapia.









DISCUSION

El estudio anterior pone de manifiesto que dentro del grupo de sarcomas osteógenos, el sarco de Ewing ocupa el segundo lugar en los tumores de la edad pediátrica, apareciendo con mayor frecuencia en menores de 10 años.

La presentación escapular es poco frecuente encontrándose en un 3.4% de todos los huesos siguiéndole mano, cráneo y cuello.

La malignidad de este tumor es importante con una sobrevida menor al 5%, además que su diagnóstico generalmente es tardío por un cuadro clínico silincioso, y a la rápida capacidad metastásica que presenta en pulmones, huesos y médula osea.

Dado los resultados anteriores analizados en este trabajo y a la oportunidad de poder estudiar a un paciente con estas características es importante su presentación debido a que su diagnóstico se realizó posterior a un traumatismo escapular, sin que aparentemente el paciente presentara sintomatología anterior y la manera en que la fecha a evolucionado posterior a un año de diagnóstico con metastasis a pulmón.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Charmed Odisey et al: MALIGNANT BONE TUMOR
1980 pp 300-305.

2.- Milena Villarroel et al: MULTIMODAL THERAPY FOR
CHILDREN OF ADOLESCENTS WITH EWING SARCOMA:
RESULTS OF THE FIRST NATIONAL CHILEAN TRIAL (1986-
1991)Medical and pediatric Oncology. 29 1997, pp. 190-196.

3.- Beatriz de Camargo et al: PRIMITIVE
NEUROEXTODERMAL TUMOR (PNET) EXTRAOSSEOUS
EWING SARCOMA OF THE KIDNEY. Medical and pediatric
Oncology. 30 1998 pp 303-307.

4.- Ross M. Wilkins et al: EWINGS SARCOMA OF BONE.
Cancer 58 1986 pp. 2551-2555.

5.- Ossofsky et al: TUMORES EN PEDIATRIA .1982.
pp.251-261

6.- Abrhamson Dand et al: SARCOMA EWING'S. Clinical
pediatric Oncology. 1996. 91, pp. 559-570.

7.- Gene P. Siegal et al: PRIMARY EWINGS SARCOMA
INVOLVING THE BONES OF THE HEAD AND NECK. Cancer
1987. 60, pp. 2829-2840.

8.- Claudio Sandoval et al: OUTCOME IN 43 CHILDREN
PRESENTING WITH METSTATIC EWING SARCOMA: THE ST

JUDE CHILDRENS RESEACH HOSPITAL EXPERIENCE 1962 TO 1992. Medical and pediatric Oncology. 26 1996 pp180-185.

9.- Elise et al: BONE SCINTIGRAPHY IN NON SURGICALLY TREATED EWING'S SARCOMA AT DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP: PROGNOSTIC INFORMATION OF THE PRIMARY TUMOR SITE. Medicine and Pediatric Oncologyc. 22 1994 pp 236-239 .

10.- Nicholson et al: LETTER TO EDITOR: SECOND CANCER IN PATIENTS WITH EWING'S SARCOMA. Medical anda pediatric Oncology. 22 1994, pp. 296-297.

11.- Jorge Aparicio et al: LETTER TO EDITOR: "SECONDARY CANCER AFTER EWING SARCOMA AND EWING SARCOMA SECOND MALIGNANT NEOPLASM. Medical and pediatric Oncology. 30 1998, pp. 259-260.

12.- Ashock P. Kakadekar et al: DIFFERENCES INDOSE SCHEDULING AS A FACTOR IN THE ETIOLOGY OF ANTHRACYCLINA-INDUCED CARDIOTOXICITY IN EWING SARCOMA PATIENTS. Medical and pediatric oncology. 1997. 28 pp. 22-26.

13.- Inge. M. Ambrosi et al: MIC2 la SPECIFIC MARKER FOR EWING'S SARCOMA AND PERIPHERAL PRIMITIVE NEUROEXTODERMAL TUMORS. Cancer Apbril 1991, 67 pp. 1886-1893.

14.- CS lee et al: EWSI/FLI-1 FUSION TRANSCRIPT DETECTION AND MCI2 INMUNOHISTOCHEMICAL STAINING IN THE DIAGNOSIS OF EWING SARCOMA. Pediatric Pathology. 16 1996, pp. 379-392.

15.- Emma Kinderziekehuis et al: VERTEBRAL ABNORMALITES AFTER TREATMENT FOR EWING SARCOMA. Medical and pediatric Oncology. 31 1998 pp. 31-35.

16.- Margaret H. Collins et al: MANAGEMENT OF EXTRAOSSEOS EWING SARCOMA OF THE INFRATEMPORAL FOSSA. Medical and Pediatric Oncology. 32. 1998. pp. 54-58.

17.- Odile Oberlin et al: INCIDENCE OF BONE MARROW INVOLVEMENT IN EWING'S SARCOMA: VALUES OF EXTENSIVE INVESTIGATION OF THE BONE MARROW. Medical and pediatric Oncology. 24 1995 pp. 343-346.

18.- JF lesesve et al: THERAPY RELATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH T(8;21) IN A CHILD WITH PREVIOUS EWING'S SARCOMA. Medical and Pediatric Oncology. 29 1997 pp. 132-134.

19.- JP Wanier et al: PRIMARY MALIGNANT TUMOR OF THE BONE. Clinical and pediatric Oncology. 1987, pp. 479-487.

20.- Marcus RB et al: PEDRIATIC TUMORS OF THE HEAD AND NECK. Cancer 1994, pp. 811-839.

21.- Raney RB et al: EWING'S SARCOMA OF SOFT TISSUES IN CHILHOOD A REPORT FROM THE INTERGROUP RHABDOMIOSARCOMA STUDY 1972 TO 1991. journal clinic Oncology 15, 1997, pp. 574-582.

22.- Libshitz HI et al: RADIATION CHANGES IN BONE. SEMINARY OF ROETGENOLOGY 29 1994 PP. 15-37.

23.- Perlman E. Dickman et al: EWING'S SARCOMA ROUTINE DIAGNOSTIC UTILIZATION OF MIC2 ANALYSIS. Human pathology 1994 25 pp. 305-307.

24.- Kuttesc JF Wexler et al: SECOND MALIGNANCIES AFTER EWING'S SARCOMA RADIATION DOSE-DEPENDENCY OF SECUNDARY SARCOMAS. Journal Oncology clinic 14 1996, pp. 2818-2825.

25.- Gasparini M. Lombrad et al: LONG TERM OUTCOMEN OF PETIENTS WITH MONOSTATIC EWINGS SARCOMA TREATED WITH COMBINED MODALITY. Medical Pediatric Oncology. 23 1994. pp. 406-412.

26.- Fisher R. Kaste et al: EWING'S SARCOMA AS A SECOND MALIGNANT NEOPLASM IN A CHIDL PREVIOUSLY TREATED FOR WILMS TUMOR. J Pediatric Hematology Oncology 17 1997. pp. 76-80.

27.- Smith L. M. et al: SECOND CANCER IN LONG TERM SURVIVORS OF ERWING SARCOMA. Clinical Orthopedic 274 1992, pp. 275-281.

28.- Nair N. Et al: BONE SCANNING IN EWING'S SARCOMA. Journal Nuclear Medicine 26 1985. pp. 349-352.

29.- Lanza L. A. Et al: THE ROLE OF RECEPTION IN DE TREATMENT OF PULMONARY METASTASES FROM EWING'S SARCOMA. Journal of Thoracic cardiovascular Surgery 94 1997 pp. 181-187.

30.- Hayes F. A. Et al : THERAPY FOR LOCALIZED ERWING'S SARCOMA OF BONE. Journal Clinic Oncology. 7 1995. pp. 28-32.

31.- Rosen G. Caparros et al: TEN YEAR EXPREIENCE WITH ADJUVANT CHEMOSTHERAPYC. Cancer 47 1991. pp. 2204-2213.

32.- Dhener L. P. Et al: PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR AND EWING'S SARCOMA. American Journal Surgery and Pathology 17 1993 pp. 1-13-

33.- Zucman J. Et al: CLONING AND CHARACTERIZATION OF THE EWING'S SARCOMA AND PERIPHERAL NEUROEPITHELIOMA {(11;12) TRASLOCATION BREAK POINTS. Cancer 5 1992. pp. 271-277.

34.- Nava Palacios et al: ON HISTOGENESIS OF EWINGS
SARCOMA: AN UNTRAESTRUCTURAL
INMUNOHISTOCHEMICAL AN CYTOCHEMICAL STUDY. Cancer
1984 53. pp. 1882-1901.

35.- Goodfellow P. et al: THE E2 ANTIGEN A 32 KD
GLYCOPROTEIN INVOLVED IN THE E-CELL ADHESION
PROCESSES IS THE MIC2 GENE PRODUC. Cancer 1996. 8 pp.
3253-3254.

36.- Ushigome S. et al: IMMUNOCYTOCHEMICAL AND
ULTRAESTRUCTURAL STUDYES OF THE HISTOGENESIS OF
EWING'S SARCOMA. Cancer 1998. 64. pp. 52-62.

37..- Nava palacios SARCOMA DE EWING EXTRAOSEO
Boletin médico del Hospital Infantil de México año 1993 pp.61-66